

21838

Process for the stabilisation of a solid pharmaceutical composition comprising cyclic amino acids.

Patent Number: EP0414263

Publication date: 1991-02-27

Inventor(s): AUGART HELMUT (DE); GEBHARDT UWE DR (DE); HERRMANN WOLFGANG DR (DE)

Applicant(s): GOEDECKE AG (DE)

Requested Patent: EP0414263, A3, B1

Application Number: EP19900116265 19900824

Priority Number(s): DE19893928183 19890825

IPC Classification: C07C229/28

EC Classification: C07C229/28

Equivalents: DE3928183, ES2063219T, HK1003480, IE65291, IE903089,
 JP3090053 PT95082

Abstract

Cyclic amino acids of the general formula VII in which n denotes the numbers 4 to 6 and pharmaceutical preparations containing them, which are characterised in that, relative to the amino acids

VII, they have a content of lactam of the general formula VIII in which n has the abovementioned meaning, of less than 0.5 % by weight.





Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 414 263 A2

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 90116265.1

⑮ Int. Cl.⁵: C07C 229/28

⑯ Anmeldetag: 24.08.90

⑯ Priorität: 25.08.89 DE 3928183

⑯ Erfinder: Augart, Helmut

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.02.91 Patentblatt 91/09

Tannenweg 28a

D-7808 Waldkirch(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Erfinder: Gebhardt, Uwe, Dr.

von Bayerstrasse 19

D-7808 Waldkirch(DE)

⑯ Anmelder: GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Salzufer 16
D-1000 Berlin 10(DE)

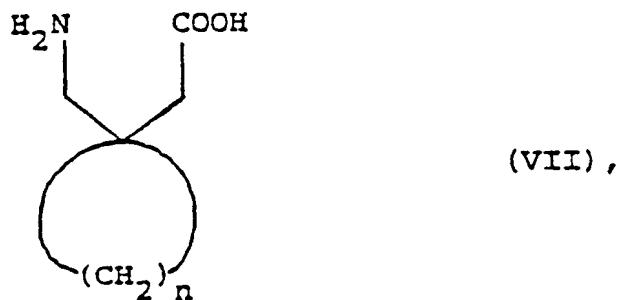
Erfinder: Herrmann, Wolfgang, Dr.

In der Rote 10

D-7800 Freiburg(DE)

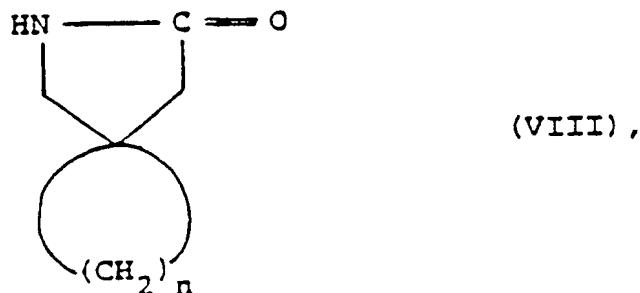
⑯ Lactamfreie cyclische Aminosäuren.

⑯ Cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII



in welcher n die Zahlen 4 bis 6 bedeuten

und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der allgemeinen Formel VIII

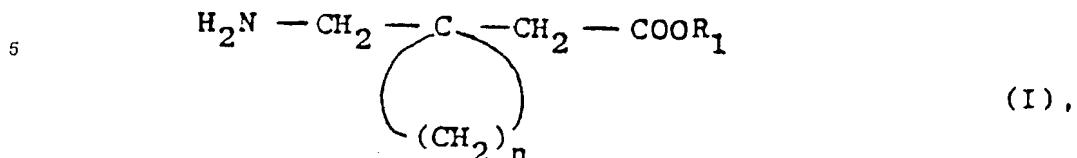


EP 0 414 263 A2

in welcher n die obengenannte Bedeutung hat,
von weniger als 0,5 Gew.% aufweisen.

LACTAMFREIE CYCLISCHE AMINOSÄUREN

Aus der DE-OS 24 60 891 sind cyclische Aminosäurederivate der allgemeinen Formel I:



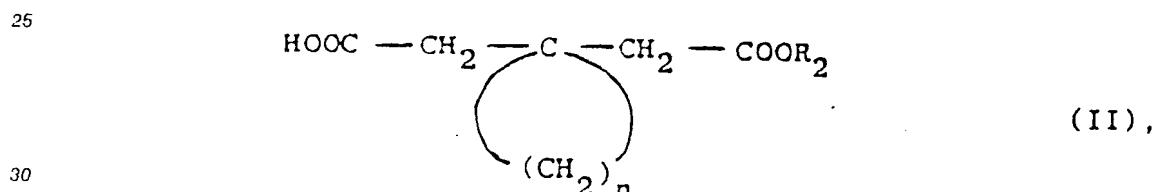
10

in welcher R₁ Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und n die Zahlen 4 bis 6 bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Salze bekannt. Sie weisen wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften auf.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeichnen sich durch eine außerordentlich geringe Toxizität aus. Im Tierversuch wurde ein bemerkenswerter Schutzeffekt gegen den durch Thiosemicarbazid induzierten Krampf und gegen den Cardiazolkrampf gefunden. Die Verbindungen sind zur Therapie bestimmter zerebraler Erkrankungen geeignet. So eignen sie sich zur Behandlung bestimmter Formen der Epilepsie, von Schwindelanfällen, der Hypokinese und von Schädeltraumen, und bewirken eine Verbesserung der zerebralen Funktionen. Sie stellen deshalb auch besonders wirksame Geriatrika dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt werden, indem man in an sich bekannter Weise entweder

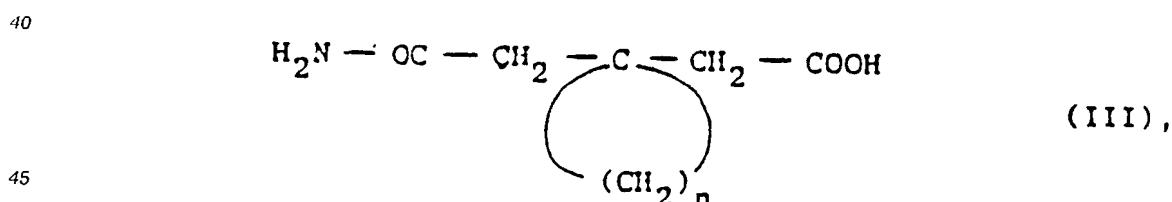
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II



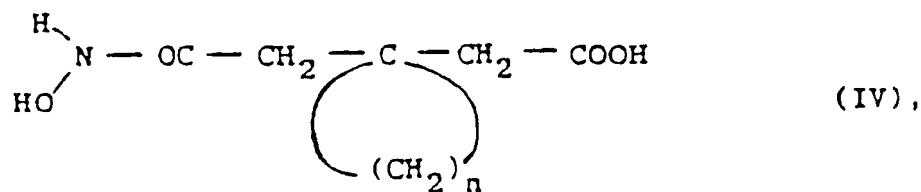
in welcher R_2 eine Alkylgruppe mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen darstellt und n die oben genannte Bedeutung hat.

35 Über ein reaktives Säurederivat in ein Azid überführt und dieses dem sogenannten "Curtius'schen Abbau" unterwirft oder

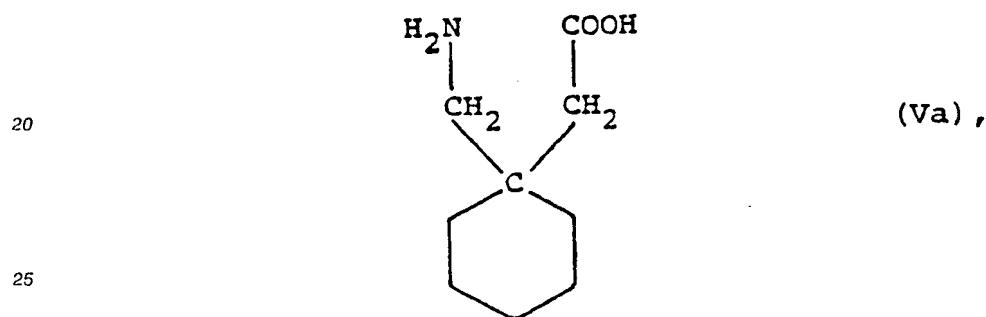
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel III



50 in welcher n die oben genannte Bedeutung hat,
dem sogenannten "Hofmann'schen Abbau" unterwirft, oder
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



10 in welcher n die oben genannte Bedeutung hat,
 dem sogenannten "Lossen'schen Abbau" unterwirft, und die so erhaltenen freien Aminosäuren anschlie-
 ßend gewünschtenfalls durch Veresterung in deren niedere Alkylester bzw. durch Umsetzung mit Säuren
 oder Basen in pharmakologisch verträgliche Salze überführt.
 Als besonders potenter Wirkstoff hat sich die Aminomethyl-1-cyclohexanessigsäure (Gabapentin) der
 15 Formel Va

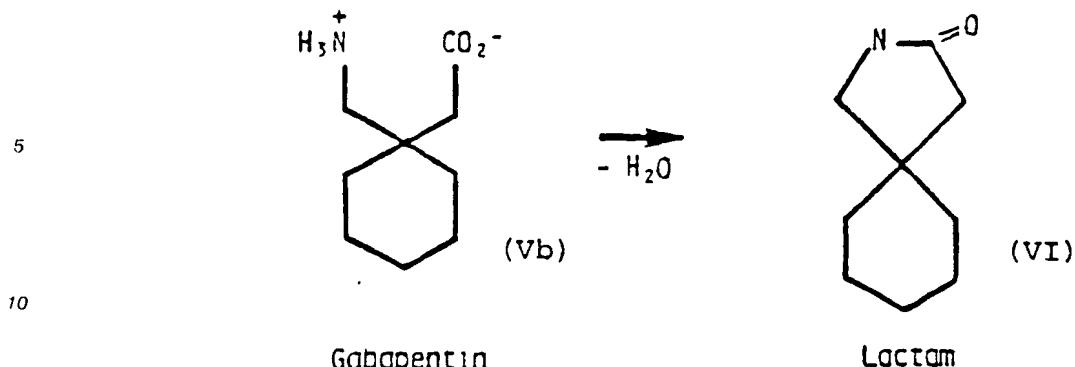


30 erwiesen. Gabapentin weist strukturell eine gewisse Verwandtschaft zur γ -Aminobuttersäure (GABA) auf, die
 jedoch nicht in der Lage ist, die Blut-Hirnschranke zu überwinden. Gabapentin besitzt diesen Nachteil nicht
 und stellt somit ein hochwirksames Anticonvulsivum mit außerordentlich geringer Toxizität dar (Drugs of the
 Future, 11/6 (1986) S. 518-519).

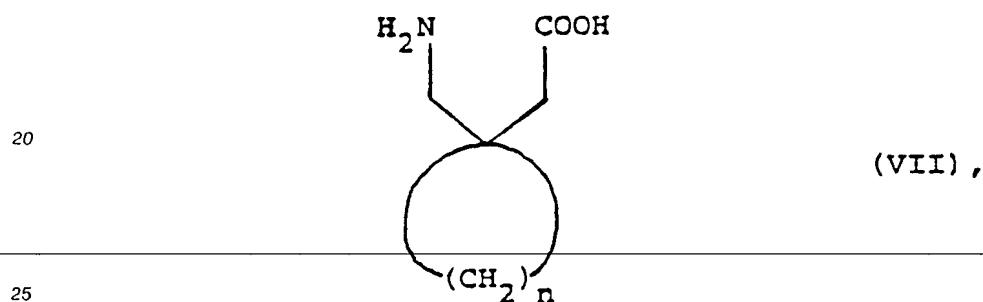
35 Andererseits haben sich bei der Herstellung und Lagerung der Verbindungen der Formel (I), in denen
 R_1 Wasserstoff ist, bisher nur teilweise beherrschbare Probleme gezeigt, die der Entwicklung brauchbarer
 Darreichungsformen im Wege standen. Zunächst wurde bei der Anwendung der verschiedenen möglichen
 Herstellungsverfahren festgestellt, daß die erhaltenen Verbindungen ohne ersichtlichen Grund erhebliche
 40 Abweichungen im Reinheitsgrad aufwiesen. Durch spezielle, zusätzliche Reinigungsschritte konnte dieses
 Problem scheinbar zunächst gemeistert werden. Dann zeigte sich jedoch bei Untersuchungen der Langzeit-
 Stabilität, daß auch sehr reine Verbindungen (I) mit fortschreitender Lagerung sehr unterschiedliche
 Stabilitäten aufwiesen. Wiederum war es nicht möglich, eine behebbare Ursache für die mangelhafte
 45 Stabilität zu ermitteln, da diese offensichtlich von zunächst unbekannten Bedingungen abhing. Erst eine
 lange Reihe systematischer Untersuchungen führte zu einer Lösung des Problems, stabile Wirkstoffe und
 Zubereitungsformen der Verbindungen (I) bereitzustellen.

50 In der Annahme, das Hydrochlorid von Gabapentin sei die geeignete Wirkstoffform, weil Salze und
 insbesondere Hydrochloride in aller Regel eine besonders gute Stabilität und eine gute Löslichkeit erwarten
 lassen, ging man zunächst vom Gabapentin-Hydrochlorid aus. Aber es mußte festgestellt werden, daß
 dieses in pharmazeutischen Zubereitungen zum Teil noch instabiler war, als die freie Aminosäure.

Nach der Reaktionsfolge

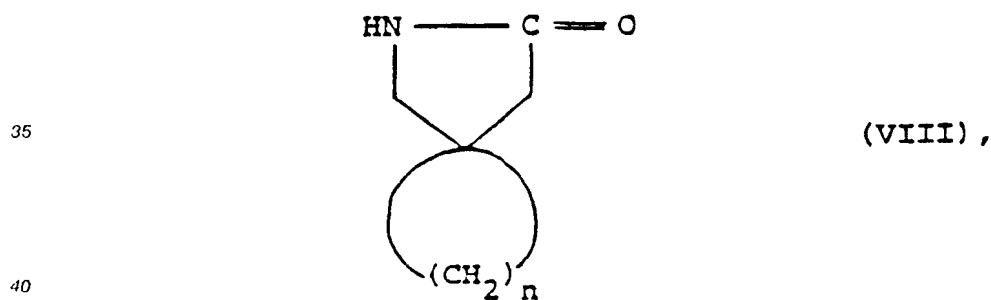


15 bildet Gabapentin in analoger Weise wie die übrigen Verbindungen der Formel VII



in welcher n die Zahlen 4 bis 6, bevorzugt 5 bedeuten, das Lactam VI.

Lactame der allgemeinen Formel VIII



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat, bilden sich jedoch nicht nur bei der Herstellung, sondern überraschend auch bei der Lagerung.

45 Der Ablauf dieser in fester Phase und unter trockenen Lagerungsbedingungen unerwarteten Reaktion führte durch das bei der Cyclisierung freiwerdende Wasser zusätzlich zu Problemen für die Stabilität trockener Arzneiformen, wie z.B. Tabletten und Kapseln, die unter Feuchtigkeit zum Verkleben bzw. zum Erweichen neigen.

Versuche, den Lactamgehalt des eingesetzten Wirkstoffs von vornherein möglichst niedrig zu halten, 50 führten bei der Herstellung wie bei der Lagerung der Wirksubstanz sowohl in reiner Form als auch in fertigen Zubereitungen zu weiteren zunächst nicht lösbareren Problemen, weil sich herausstellte, daß die erwähnte Cyclisierungsreaktion überraschend auch im alkalischen Bereich auftrat.

55 Anders als die reinen Wirksubstanzen der Formel (I) weisen die Lactame eine gewisse Toxizität auf, und müssen daher soweit möglich vermieden werden. Während z.B. Gabapentin eine Toxizität (LD₅₀, Maus) von mehr als 8000 mg/kg aufweist, wurde für das entsprechende Lactam VI eine solche von 300 mg/kg ermittelt. Es ist demnach zu fordern, daß diese Verunreinigungen und das potentielle Entstehen solcher Zersetzungprodukte bei der Lagerung pharmazeutischer Zubereitungen aus Sicherheitsgründen auf ein Minimum reduziert werden.

Bei der Untersuchung fertiger Arzneiformen stellte sich schließlich weiter erschwerend heraus, daß Ursache für die Lactambildung offenbar auch katalytische Effekte von Hilfsstoffen sind, die ebenfalls keiner erkennbaren Logik folgen. Um zu ergründen, welche Hilfsstoffe die Lactambildung fördern, mußten daher langwierige Reihenversuche angestellt werden. Diese ergaben zum Beispiel, daß Poloxamer NF sich völlig neutral verhält und, bei alleiniger Anwesenheit, die Stabilität des Wirkstoffs Gabapentin nicht beeinträchtigt, während bei der Verwendung von Polyethylenglycol (PEG) in erheblichem Umfang Cyclisierung zum Lactam auftrat. In einer weiteren Versuchsserie mit sehr reinem Wirkstoff zeigte es sich dann jedoch, daß PEG ein durchaus brauchbarer Hilfsstoff ist.

10 Folgende Hilfsstoffe verminderten beispielsweise die Stabilität der Verbindungen I und sollten bei der Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen vermieden werden:

Modifizierte Maisstärke, Croscarmelose-Na, Glycerin-Behensäureester, Methacrylsäurecopolymer (Typ A und C), Anionenaustauscher Titandioxid und Kieselgele, wie z.B. Aerosil 200.

15 Folgende Hilfsstoffe hatten hingegen keinen merklichen Einfluß auf die Stabilität der Verbindungen I: Hydroxypropyl-methyl-cellulose, Polyvinylpyrrolidon, Crospovidon, Poloxamer 407, Poloxamer 188, Stärkeglykolat-Na, Copolyvidon, Maisstärke, Cyclodextrin, Lactose, Talcum, sowie Copolymer aus Dimethylaminomethacrylsäure und neutralem Methacrylsäureester.

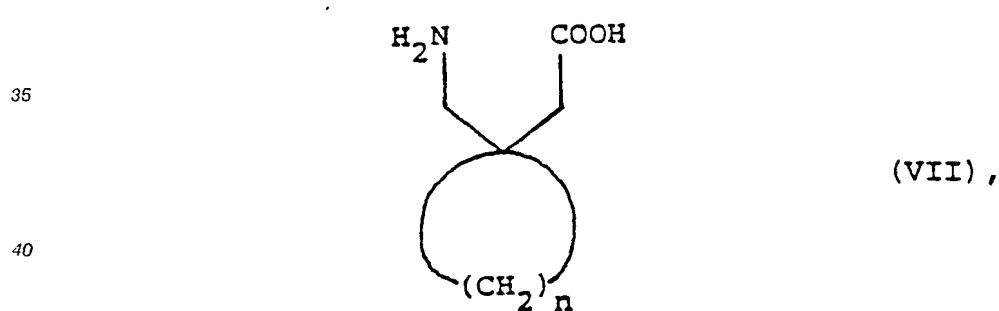
Es sind, um die als zulässig erachtete Obergrenze von 0,5 % (Gew.) Gabapentin-Lactam (bezogen auf Gabapentin) nicht zu überschreiten, und um die Lagerfähigkeit sowohl des Wirkstoffs als auch entsprechender pharmazeutischer Zubereitungsformen sicherzustellen, folgende Maßnahmen einzuhalten:

20 1.) Die Wirkstoffe der Formel I müssen durch geeignete Maßnahmen als hochreine, nicht derivierte freie Aminosäuren, zum Beispiel aus dem entsprechenden Hydrochlorid durch Ionenaustausch, hergestellt werden. Dabei sollte der Anteil an verbleibenden Hydrochlorid-Beimengungen 20 ppm nicht überschreiten. Entsprechendes gilt auch für andere Mineralsäuren.

25 2.) Es muß im Falle von pharmazeutischen Zubereitungen durch eine gezielte Auswahl von Hilfsstoffen jede Katalyse der Lactambildung unterbunden werden.

3.) Es muß durch Kontrollen sichergestellt werden, daß die obigen Bedingungen erfüllt sind. Dies ist in der Regel der Fall, wenn die Lactambildung unter den allgemein für Arzneimittel geltenden Lagerbedingungen innerhalb eines Zeitraums von 1 Jahr nach der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung oder der Wirkstoffe um nicht mehr als 0,2 Gew.%, vorzugsweise 0,1 Gew.% (bezogen auf den reinen Wirkstoff) zunimmt.

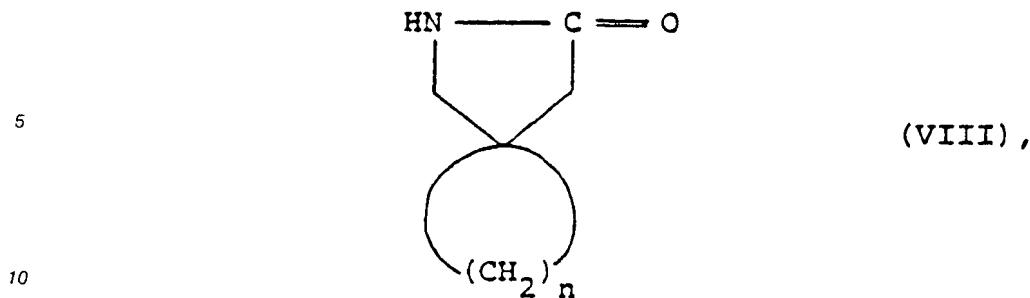
Die Erfindung betrifft daher cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII:



45 in welcher n die Zahlen 4 bis 6, bevorzugt 5, bedeuten und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der Formel VIII

50

55



15 in welcher n die obengenannte Bedeutung hat,
von weniger als 0,5 Gew.% aufweisen.

20 Weiterhin betrifft die Erfindung cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII und pharmazeutische Zubereitungen mit einem Gehalt an wenigstens einer Verbindung der Formel VII, welche die genannten Kriterien aufweist, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Lactam der Formel VIII bei 25 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 50% während 1 Jahres nach der Herstellung um nicht mehr als 0,2 Gew.% (bezogen auf den Wirkstoff) zunimmt.

Beispiele

25

Beispiel 1

30 1-(Aminomethyl)cyclohexan-essigsäure•Hydrochlorid

22,3 Liter Wasser und 22,3 Liter konzentrierter Salzsäure werden in einem T100-Reaktor gemischt und 6,41 kg Gabapentin-Lactam unter Rühren zugegeben. Die gebildete klare braune Lösung wird anschließend bei 108 °C 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird sich selbst überlassen bis es auf 35 28 °C gekühlt ist. Das dabei ausgefallene weiße Präzipitat wird durch Zugabe weiterer 40 Liter Wasser wieder gelöst. Zur Entfernung noch ungelösten Lactams wird das Reaktionsgemisch dreimal mit je 30 Liter Dichlormethan extrahiert. Die schwach gelbe wässrige Phase wird in einem Vakuum-Evaporator (QVF 100L) zur Trockene eingedampft. Zum Schluß beträgt die Temperatur bei 133 Pa 80 °C. Die nahezu trockene Kristallmasse wird mit 12,8 Liter Aceton aufgerührt und abgenutscht. Dann wird sie mit 2 Liter Aceton 40 gewaschen und 4 Stunden bei 60 °C getrocknet. Die Ausbeute beträgt ca. 60%.

Beispiel 2

45

1-(Aminomethyl)cyclohexan-essigsäure

50 Eine 3 m lange und 200 mm weite Chromatografiesäule wird mit 50 Liter Ionenaustauscherharz (IRA 68) gefüllt. Das Harz wird mit einer Lösung von (14 Liter) konzentriertem wässrigen Ammoniak in 300 Liter demineralisiertem Wasser regeneriert und anschließend mit 150 Liter demineralisiertem Wasser gewaschen. Sobald das Eluat pH 6,8 erreicht und kein Chlorid mehr nachweisbar ist, wird eine Lösung von 8,67 kg (40,8 Mol) 1-Aminomethyl-1-cyclohexan-essigsäure•hydrochlorid in 43 Liter demineralisiertem Wasser in die Säule gegeben. Die freie Aminosäure wird mit demineralisiertem Wasser (1,5 Liter/Minute) eluiert und in 15 Fraktionen von 15 Litern aufgefangen. Die kombinierten Fraktionen werden bei 6,65 KPa und bei höchstens 55 45 °C eingedampft. Der weise feste Rückstand wird in 20 Liter Methanol gegeben, am Rückfluß erhitzt, filtriert und auf -10 °C gekühlt. Das dabei auskristallisierte Produkt wird zentrifugiert, mit 10 Liter kaltem Methanol gewaschen und 17 Stunden bei 30 - 40 °C getrocknet.

Man erhält 4,9 kg (71 % d.Th.) reine 1-(Aminomethyl)cyclohexan-essigsäure vom Fp. 165 °C. Weitere 0,8

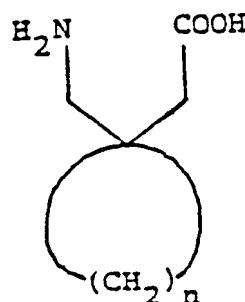
kg lassen sich durch Aufarbeitung der Mutterlaugen gewinnen.

Ansprüche

5

1.) Cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII

10



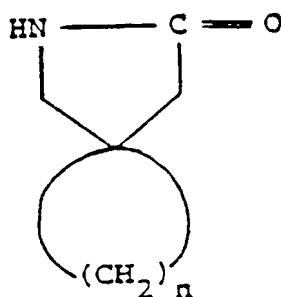
(VII),

15

in welcher n die Zahlen 4 bis 6 bedeuten

und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der allgemeinen Formel VIII

25



(VIII),

30

in welcher n die obengenannte Bedeutung hat,
von weniger als 0,5 Gew.% aufweisen.

40

2.) Cyclische Aminosäuren und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß n die Zahl 5 bedeutet.

3.) Pharmazeutische Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß
diese Hydroxypropyl-methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Crospovidon, Poloxamer 407, Poloxamer 188,
Stärkeglykolat-Na, Lactose, Copolyvidon, Maisstärke, Cyclodextrin, Talcum, Copolymer aus Dimethylamino-
methacrylsäure und/oder neutralem Methacrylsäureester als Hilfsstoffe enthalten.

45

4.) Verfahren zur Herstellung einer lactamfreien cyclischen Aminosäure nach einem der Ansprüche 1 und 2,
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel VIII enthaltende Verbindung
der allgemeinen Formel VII, oder eine Verbindung der Formel VIII allein mit halbkonzentrierter Mineralsäure
bis zur praktisch quantitativen Öffnung des Lactamrings der Formel VIII hydrolysiert und das so erhaltene
50 Reaktionsprodukt praktisch quantitativ von den Anionen der eingesetzten Mineralsäure befreit und anschlie-
ßend gewünschtenfalls mittels die Lactambildung nicht katalysierenden pharmakologisch verträglichen
Hilfsstoffen in pharmazeutische Zubereitungen überführt.

5.) Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Mineralsäure Salzsäure ist und daß zur
Entfernung von deren Anionen ein Ionenaustauscher eingesetzt wird.

55

6.) Verfahren nach einem der Ansprüche 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß Hilfsstoffe des Anspruchs 3
verwendet werden.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 414 263 A3**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: **90116265.1**

⑮ Int. Cl. 5: **C07C 229/28**

⑯ Anmeldetag: **24.08.90**

⑯ Priorität: **25.08.89 DE 3928183**

Salzufer 16
W-1000 Berlin 10(DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.02.91 Patentblatt 91/09

⑯ Erfinder: **Augart, Helmut**

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Tannenweg 28a

⑯ Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: **05.06.91 Patentblatt
91/23**

W-7808 Waldkirch(DE)

⑯ Anmelder: **GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT**

Erfinder: Gebhardt, Uwe, Dr.

von Bayerstrasse 19

W-7808 Waldkirch(DE)

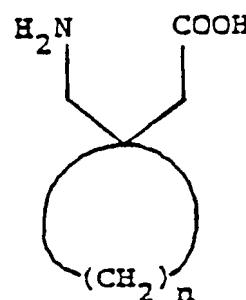
Erfinder: Herrmann, Wolfgang, Dr.

In der Rote 10

W-7800 Freiburg(DE)

⑯ Lactamfreie cyclische Aminosäuren.

⑯ Cyclische Aminosäuren der allgemeinen Formel VII

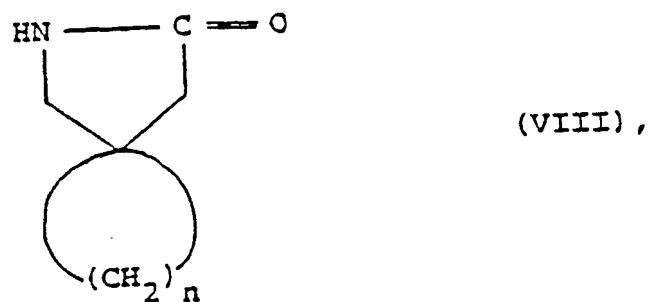


(VII),

in welcher n die Zahlen 4 bis 6 bedeuten

und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie bezogen auf die Aminosäuren VII einen Gehalt an Lactam der allgemeinen Formel VIII

EP 0 414 263 A3



in welcher n die obengenannte Bedeutung hat,
von weniger als 0,5 Gew.% aufweisen.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

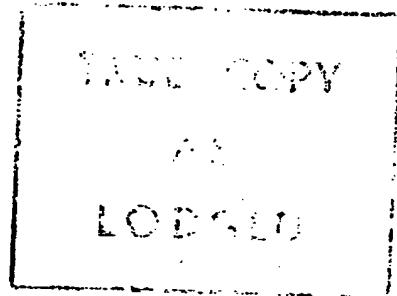
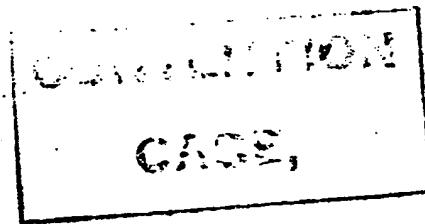
EP 90 11 6265

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)						
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der möglichen Teile								
A, D	DE-A-2460891 (GÖDECKE AG) * das ganze Dokument * ---	1	C07C229/28						
A	DE-A-2557220 (GÖDECKE AG) * das ganze Dokument * ---	1							
A	DE-A-2543821 (GÖDECKE AG) * Seiten 1 - 9 * -----	1							
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)						
			C07C C07D						
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">Recherchenort</td> <td style="width: 33%;">Abschlußdatum der Recherche</td> <td style="width: 34%;">Prüfer</td> </tr> <tr> <td>1 BERLIN</td> <td>08 MAERZ 1991</td> <td>RUFET, J</td> </tr> </table> <p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>I : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderer Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>				Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	1 BERLIN	08 MAERZ 1991	RUFET, J
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer							
1 BERLIN	08 MAERZ 1991	RUFET, J							

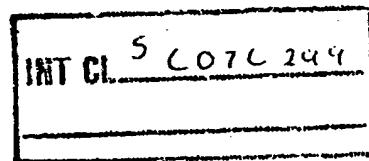
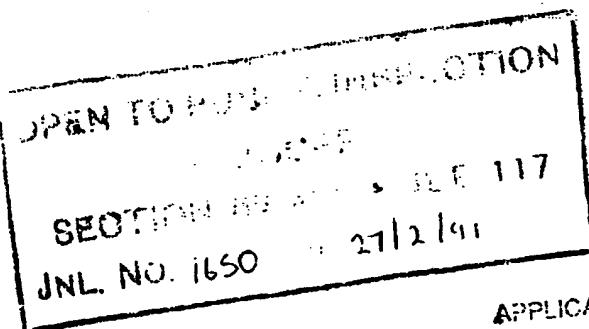


PATENTS ACT, 1964

COMPLETE SPECIFICATION



LACTAM FREE CYCLIC AMINO ACIDS



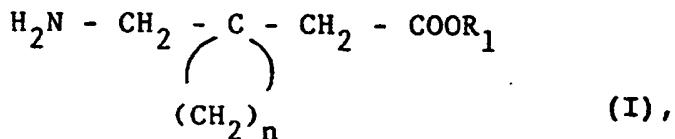
APPLICATION NO. 3089/90
SPECIFICATION FILED 24/8/90

GODECKE AKTIENGESELLSCHAFT, a Company organised under the laws of the Federal Republic of Germany, of Salzufer 16, 1000 Berlin 10, Federal Republic of Germany.

DESCRIPTION

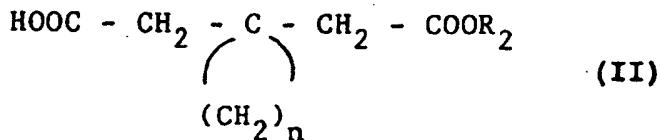
The present invention is concerned with lactam-free cyclic amino acids, a process for the preparation thereof and pharmaceutical compositions containing them.

From Federal Republic of Germany Patent Specification No. 24 60
891 are known cyclic amino acid derivatives of the general formula
I



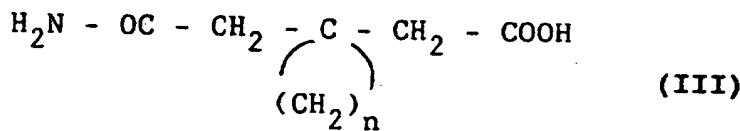
wherein R_1 is a hydrogen atom or a lower alkyl radical and n is 4, 5 or 6, as well as the pharmacologically acceptable salts thereof. These compounds possess valuable pharmacodynamic properties. The compounds of general formula (I) have an extraordinarily low toxicity. In animal experiments, there was found a remarkable protective effect against cramp induced by thiosemicarbazide and against cardiazole cramp. The compounds can be used for the therapy of certain cerebral diseases. Thus, for example, they can be used for the treatment of certain forms of epilepsy, of attacks of dizziness, of hypokinesis and of cranial trauma and bring about an improvement of the cerebral function. Therefore, they are especially effective for the treatment of geriatric conditions. The compounds of general formula (I) can be prepared in known manner either by

a) converting a compound of the general formula II



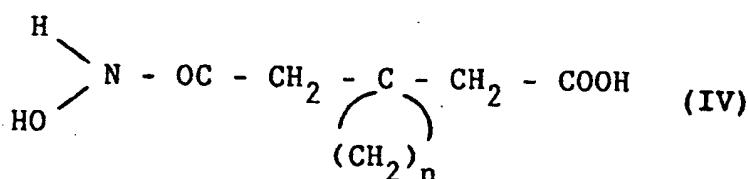
wherein R_2 is an alkyl radical containing up to 8 carbon atoms and n has the same meaning as above, via a reactive acid derivative into an azide which is then subjected to a so-called Curtius reaction; or

b) subjecting a compound of the general formula III



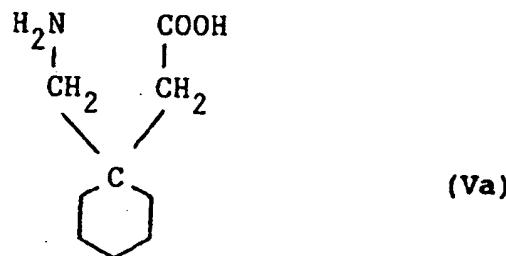
wherein n has the same meaning as above, to a so-called Hofmann reaction; or

c) subjecting a compound of the general formula IV



wherein n has the same meaning as above, to a so-called Lossen rearrangement; whereafter, if desired, the free amino acid obtained is converted by esterification into a lower alkyl ester or by reaction with an acid or base into a pharmacologically acceptable salt.

Aminomethyl-1-cyclohexaneacetic acid (gabapentin) of the formula Va



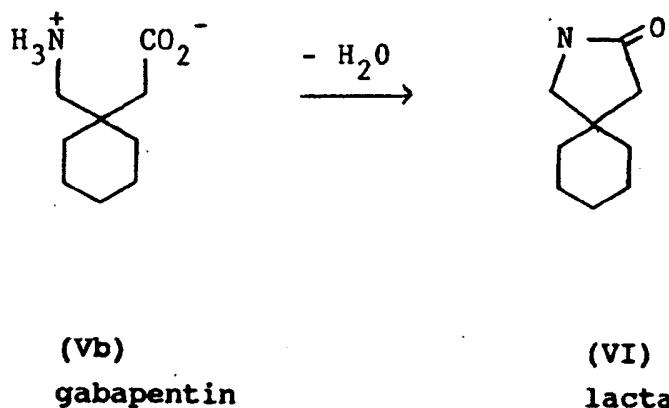
has proved to be an especially potent active material. Gabapentin displays a certain structural relationship to gamma-aminobutyric acid (GABA) which, however, is not able to pass the blood-brain barrier, Gabapentin does not possess this disadvantage and thus represents a very effective anticonvulsive with an extraordinarily low toxicity (Drugs of the Future. 11/6, 518-519/1986).

On the other hand, in the case of the preparation and storage of compounds of general formula (I) in which R₁ is a hydrogen atom, problems have arisen which have hitherto only been partly overcome

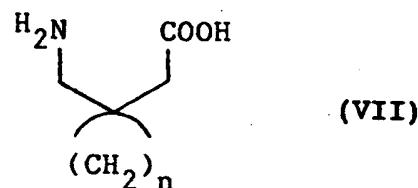
and which stand in the way of the development of usable forms of administration. In the first place, in the case of the use of the various possible processes of preparation, it was ascertained that the compounds obtained showed considerable variations in the degree of purity, without apparent reason. By means of special, additional purification steps, it first appeared that this problem could be overcome. Then, however, in the case of investigations of the long-term storage stability, it was shown that even very pure compounds (I) displayed greatly differing stabilities with progressive storage. It was again not possible to determine a correctable cause for the deficient stability since this clearly depended upon initially unknown conditions. Only a long series of systematic investigations led to a solution of the problem of making available stable active materials and forms of composition of the compounds (I).

On the assumption that the hydrochloride of gabapentin was the most suitable form of the active material because salts and especially hydrochlorides as a rule permit the expectation of an especially good stability and of a good solubility, gabapentin hydrochloride was first used. However, it was ascertained that, in pharmaceutical compositions, this was, in some cases, even more unstable than the free amino acid.

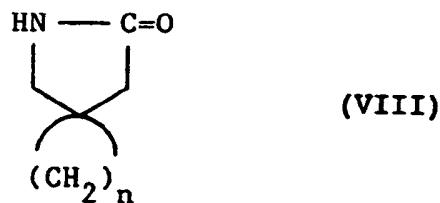
According to the reaction sequence:



gabapentin forms, in a manner analogous to the other compounds of the general formula VII



wherein n is 4, 5 or 6 and preferably 5, the lactam (VI). However, lactams of the general formula VIII



in which n has the same meaning as above, are formed not only in the course of the preparation but, surprisingly, also in the case of storage.

The course of this unexpected reaction in the solid phase and under dry storage conditions led, due to the water liberated in the case of the cyclisation, to additional problems for the stability of dry medicinal forms, for example tablets and capsules, which, in the presence of moisture, tend to stick or soften.

Attempts to keep the lactam content of the active material used as low as possible from the very beginning led, in the case of the preparation as well as in the case of storage of the active substance, not only in pure form but also in final preparations, to further initially unsolvable problems because it was found that the mentioned cyclisation reaction surprisingly also took place in the alkaline region.

In contradistinction to the pure active materials of general formula (I), the lactams display a certain toxicity and must, therefore, be avoided as far as possible. Whereas, for example, gabapentin has a toxicity (LD_{50} , mouse) of more than 8000 mg/kg, for the corresponding lactam (VI) there was determined a toxicity

of 300 mg/kg. Consequently, it is necessary that these impurities and the potential formation of such decomposition products in the case of the storage of pharmaceutical compositions are reduced to a minimum for reasons of safety.

Finally, in the case of investigations of final pharmaceutical forms, it was found, as a further problem, that the cause of the lactam formation was apparently also the catalytic effects of adjuvant materials which also did not follow any recognisable logic. In order to establish which adjuvant materials promote the lactam formation, laborious serial investigations had, therefore, to be carried out. These showed, for example, that Poloxamer NF behaved completely neutral and, in the case of the sole presence thereof, did not impair the stability of the active material gabapentin, whereas in the case of the use of polyethylene glycol (PEG), cyclisation to the lactam took place to a considerable extent. In another test series with very pure active substance, PEG was found to be indeed useable as an excipient.

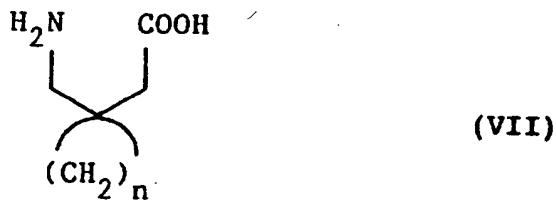
The following adjuvant materials, for example, reduced the stability of the compounds (I) and should be avoided in the preparation of pharmaceutical compositions: modified maize starch, sodium croscarmelose, glycerol behenic acid ester, methacrylic acid co-polymers (types A and C), anion exchangers titanium dioxide, and silica gels such as Aerosil 200.

On the other hand, the following adjuvant materials had no noticeable influence on the stability of the compounds (I): hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, crospovidone, poloxamer 407, poloxamer 188, sodium starch glycolate, copolyvidone, maize starch, cyclodextrin, lactose, talc, as well as co-polymers of dimethylamino-methacrylic acid and neutral methacrylic acid ester.

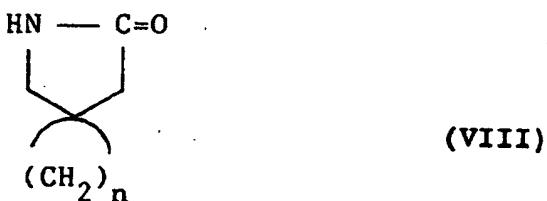
In order not to exceed the upper limit of 0.5% by weight of gabapentin lactam (referred to the gabapentin), which is regarded as being permissible, and in order to ensure the storage stability not only of the active material but also of the corresponding pharmaceutical forms of preparation, the following measures are to be maintained:

1. The active materials of general formula (I) must be prepared, by suitable measures, as highly purified, non-derivatised free amino acids, for example from the corresponding hydrochloride by ion exchange. The proportion of remaining hydrochloride admixtures should thereby not exceed 20 ppm. The same also applies to other mineral acids.
2. In the case of pharmaceutical preparations, by the precise choice of adjuvant materials, every catalysis of the lactam formation must be suppressed.
3. By controls, it must be ensured that the above conditions are fulfilled. As a rule, this is the case when the lactam formation, under the storage conditions generally applicable for medicaments, does not increase within a period of time of 1 year after production of the pharmaceutical compositions or of the active material by more than 0.2% by weight and preferably 0.1% by weight, referred to the pure active material.

Therefore, according to the present invention, there are provided cyclic amino acids of the general formula VII



wherein n is 4, 5 or 6 and preferably 5, and pharmaceutical compositions containing them, wherein, referred to the amino acid (VII), they have a content of lactam of the general formula VIII



wherein n has the same meaning as above, of less than 0.5% by weight.

Furthermor, the present invention provides cyclic amino acids of general formula (VII) and pharmaceutical compositions containing at least one compound of general formula (VII) which satisfies the above-mentioned criteria, wherein the content of lactam of general formula (VIII) at 25°C and an atmospheric humidity of 50% does not increase during the course of 1 year after preparation by more than 0.2% by weight, referred to the active material. The following examples are given for the purpose of illustrating the present invention:

Example 1

1-(Aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid hydrochloride

22.3 l of water and 22.3 l of concentrated hydrochloric acid are mixed in a T100 reactor and 6.41 kg gabapentin lactam added thereto, while stirring. The clear brown solution formed is subsequently boiled under reflux at 108°C for 6 hours. The reaction mixture is then left until it has cooled to 28°C. The white precipitate thereby obtained is again dissolved by the addition of a further 40 l of water. For the removal of still undissolved lactam, the reaction mixture is extracted three times with, in each case, 30 litres of dichloromethane. The pale yellow aqueous phase is evaporated to dryness in a vacuum evaporator (QVF 100L). At 133 Pa, the temperature finally amounted to 80°C. The almost dry crystal mass is stirred up with 12.8 l of acetone and sucked off. It is then washed with 2 l of acetone and dried for 4 hours at 60°C. The yield is about 60% of theory.

Example 2

1-(Aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid

A 3 m long and 200 mm wide chromatography column is filled with 50 l of ion exchanger resin (IRA 68). The resin is regenerated with a solution of 14 l of concentrated aqueous ammonia in 300 l of demineralized water and subsequently washed with 150 l of demineralized water. As soon as the eluate has reached a pH of 6.8 and chloride can no longer be detected, a solution of 8.67 kg

(40.8 mole) 1-aminomethyl-1-cyclohexaneacetic acid hydrochloride in 43 l of demineralised water is applied to the column. The free amino acid is eluted with demineralised water at a rate of 1.5 l/min and collected in 15 fractions each of 15 l. The combined fractions are evaporated at 6.65 KPa and at most 45°C. The white solid residue is introduced into 20 l of methanol, heated to reflux, filtered and cooled to -10°C. The product which thereby crystallises out is centrifuged, washed with 10 l of cold methanol and dried for 17 hours at 30-40°C. There are obtained 4.9 kg (71% of theory) of pure 1-(aminomethyl)-cyclohexaneacetic acid; m.p. 165°C. A further 0.8 kg can be obtained by working up the mother liquors.

PATENT CLAIMS

1. Cyclic amino acids of the general formula VII



in which n is 4, 5 or 6, and pharmaceutical compositions containing them, wherein, referred to the amino acid (VII), they have a content of lactam of the general formula VIII



in which n has the same meaning as above, of less than 0.5% by weight.

2. Cyclic amino acids and pharmaceutical compositions containing them according to claim 1, wherein n is 5.
3. Pharmaceutical compositions according to anyone of claims 1 or 2, wherein, as auxiliary agents, these contain hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, crospovidone, poloxamer 407, poloxamer 188, sodium starch glycolate, lactose, copolyvidone, maize starch, cyclodextrin, talc, co-polymers of dimethylaminoacrylic acid, and/or neutral methacrylic acid esters.
4. Process for the preparation of a lactam-free cyclic amino acid according to anyone of claims 1 or 2, where in a compound of general formula (VII) containing a compound of general formula (VIII) or a compound of general formula (VIII) alone is hydrolyzed with a semi-concentrated mineral acid up to the practically quantitative opening of the lactam ring of general

formula (VIII) and the reaction product thus obtained is freed practically quantitatively from the anions of the mineral acid used and subsequently, if desired, is converted into a pharmaceutical composition by means of pharmacologically acceptable adjuvant materials which do not catalyse the lactam formation.

5. Process according to claim 4, wherein the mineral acid is hydrochloric acid and an ion exchanger is used for the removal of the anions thereof.
6. Process according to anyone of the claims 4 or 5, wherein adjuvant materials according to claim 3 are used.
7. A cyclic amino acid of the general formula (VII) given and defined in claim 1, substantially as hereinbefore described and exemplified.

8. A pharmaceutical composition according to claim 3, substantially as hereinbefore described.
9. A process for the preparation of a lactam-free cyclic amino acid of the general formula (VII) given and defined in claim 1, substantially as hereinbefore described and exemplified.
10. A lactam-free cyclic amino acid of the general formula (VII) given and defined in claim 1, whenever prepared by a process claimed in a preceding claim.

Dated this the 24th day of August, 1990

F. R. KELLY & CO.

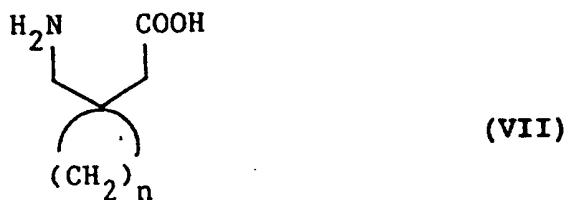
BY: James A. Quigley EXECUTIVE

27 Clyde Road, Ballsbridge, Dublin 4
AGENTS FOR THE APPLICANTS

12

ABSTRACT

The present invention provides cyclic amino acids of the general formula VII



in which n is 4, 5 or 6, and pharmaceutical compositions containing them, wherein, referred to the amino acid (VII) they have a content of lactam of the general formula VIII



in which n has the same meaning as above, of less than 0.5% by weight.